



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE BIOTECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOQUÍMICA

**Obesidade, cirurgia de desvio gástrico em Y-de-Roux e anemia: uma análise
multivariada usando equações de estimativas generalizadas**

Estudante: **Manuela Ortega Marques Rodrigues**

**UBERLÂNDIA, MG
2024**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE BIOTECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOQUÍMICA

**Obesidade, cirurgia de desvio gástrico em Y-de-Roux e anemia: uma análise
multivariada usando equações de estimativas generalizadas**

Estudante: **Manuela Ortega Marques Rodrigues**
Orientador: **Nilson Penha-Silva**
Coorientador: **Mario da Silva Garrote Filho**

Tese apresentada à Universidade Federal
de Uberlândia como parte dos requisitos
para obtenção do título de doutor em
Genética e Bioquímica (área de Bioquímica)

**UBERLÂNDIA, MG
2024**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

R696o
2024 Rodrigues, Manuela Ortega Marques, 1986-
 Obesidade, cirurgia de desvio gástrico em Y-de-Roux e anemia
 [recurso eletrônico] : uma análise multivariada usando equações de
 estimativas generalizadas / Manuela Ortega Marques Rodrigues. - 2024.

 Orientador: Nilson Penha-Silva.

 Coorientador: Mário da Silva Garrote Filho.

 Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de
 Pós-graduação em Genética e Bioquímica.

 Modo de acesso: Internet.

 Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.te.2025.5004>

 Inclui bibliografia.

 1. Bioquímica. I. Penha-Silva, Nilson, 1957-, (Orient.). II. Garrote
 Filho, Mário da Silva, 1981-, (Coorient.). III. Universidade Federal de
 Uberlândia. Programa de Pós-graduação em Genética e Bioquímica. IV.
 Título.

CDU: 577.1

 André Carlos Francisco
 Bibliotecário-Documentalista - CRB-6/3408



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Genética e
Bioquímica

Av. Pará 1720, Bloco 2E, Sala 244 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
Telefone: +55 (34) 3225-8438 - www.ppggb.ibtec.ufu.br - ppggb@ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Genética e Bioquímica				
Defesa de:	Doutorado Acadêmico – PPGBB				
Data:	Trinta e um de janeiro de dois mil e vinte e quatro	Hora de início:	08:00h	Hora de encerramento:	11:00h
Matrícula do Discente:	11923GBI009				
Nome do Discente:	Manuela Ortega Marques Rodrigues				
Título do Trabalho:	Obesidade, cirurgia de desvio gástrico em Y-de-Roux e anemia: uma análise multivariada usando equações de estimativas generalizadas.				
Área de concentração:	Bioquímica				
Linha de pesquisa:	Bioquímica Redox e Estresse Oxidativo, Enzimologia e Marcadores Bioquímicos				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Influência da cirurgia de desvio gástrico em Y-de-Roux sobre variáveis antropométricas, bioquímicas, hematológicas e inflamatórias.				

Aos trinta e um dias do mês de janeiro de dois mil e vinte e quatro, às 08:00 horas, reuniu-se via web conferência pela Plataforma *Microsoft Teams*, em conformidade com a Portaria nº 36, de 19 de março de 2020 da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, Resolução de nº06/2020 e Resolução nº 19/2022 do Conselho de Pesquisa e Pós-graduação pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Genética e Bioquímica, assim composta: Dr. Morun Bernardino Neto, Dr. Lucas Moreira Cunha, Dr^a. Márcia Aires Rodrigues de Freitas, Dr. Ubirajara Coutinho Filho e Dr^a. Vivian Alonso Goulart, como presidente da mesa e demais convidados presentes conforme lista de presença. Iniciando os trabalhos o (a) presidente da mesa, Dr^a. Vivian Alonso Goulart apresentou a Comissão Examinadora e o (a) candidato (a), agradeceu a presença do público, e concedeu o (à) Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do (a) Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa de Pós-graduação em Genética e Bioquímica. A seguir o (a) senhor (a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos examinadores, que passaram a arguir o (a) candidato (a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu os conceitos finais. Em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou o candidato (a):

APROVADO (A).

Esta defesa de Tese de Doutorado é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor. O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU. Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Vivian Alonso Goulart, Presidente substituto(a)**, em 31/01/2024, às 11:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ubirajara Coutinho Filho, Professor(a) do Magistério Superior**, em 31/01/2024, às 11:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Morun Bernardino Neto, Usuário Externo**, em 31/01/2024, às 11:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lucas Moreira Cunha, Usuário Externo**, em 31/01/2024, às 11:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Márcia Aires Rodrigues de Freitas, Professor(a) do Magistério Superior**, em 31/01/2024, às 11:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5068127** e o código CRC **8B3F8FF5**.

DEDICATÓRIA

Aos meu pais,
por sempre incentivarem meus estudos e acreditarem em mim.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, **Rosilene Romano Rodrigues Ortega e Manoel Ortega Marques**, por me proporcionarem uma ótima educação, sempre acreditarem em mim e investirem nos meus sonhos; por sempre estarem ao meu lado nos momentos difíceis; por me ensinarem a ser humilde, responsável, generosa, independente e dar valor a cada conquista; e sobretudo pelo amor incondicional.

Às minhas irmãs **Isabela Ortega Marques Rodrigues e Gabriela Ortega Marques Rodrigues**, pelo amor e acolhimento sempre que necessário.

Ao Professor Dr. **Nilson Penha-Silva**, o melhor orientador que eu poderia ter, agradeço pelo apoio, incentivo, tranquilidade e ensinamentos que levo para minha vida pessoal e profissional. Agradeço ainda por acreditar em mim e por fortalecer ainda mais o meu amor pela Nutrição.

Ao Professor Dr. **Morun Bernardino Neto**, com quem tive o privilégio de aprender Química durante o cursinho, e que por sorte minha pude reencontrá-lo no doutorado e ser agraciada pelo seu brilhantismo novamente, mas agora também na estatística. Meu muito obrigada pelo apoio e prontidão sempre que precisei.

Ao Professor Dr. **Mario da Silva Garrote-Filho**, coorientador, pelas contribuições, principalmente no início do doutorado quando ainda aprendia sobre estabilidade osmótica de eritrócitos.

À médica cirurgiã **Conceição de Fátima Pinheiro**, pela atenção, disposição e prontidão em auxiliar na coleta de dados desta pesquisa.

Aos Professores Dr. **Morun Bernardino Neto**, Dra. **Márcia Aires Rodrigues de Freitas** e Dr. **Ubirajara Coutinho Filho**, agradeço pela participação e pelas sugestões feitas em minha qualificação de doutorado.

Aos membros da banca desta defesa de doutorado, Dra. **Márcia Aires Rodrigues de Freitas**, Dr. **Lucas Moreira Cunha**, Dr. **Morun Bernardino Neto** e Dr. **Ubirajara Coutinho Filho** por se disporem a participar, analisar este trabalho e enriquecê-lo com suas preciosas sugestões.

Aos colegas do Laboratório de Biofísicoquímica, nossa família LaBFiQ, **Breno Batista da Silva** e **Sarah Yasminy Luz**, por estarem comigo nos dois primeiros anos do doutorado, tornando a pesquisa mais leve, e pelos ensinamentos compartilhados. Ao colega **Lucas Moreira Cunha**, agradeço pelas ricas discussões e aprendizado. Ao colega **Marco Aurélio Ferreira de Jesus Leite**, com quem não tive a oportunidade de conviver, mas por ter notado meu possível potencial e me apresentado ao LaBFiQ e ao grandioso professor Nilson Penha Silva. À **Maria Apacecida Knychala**, agradeço pelos ensinamentos nas práticas de laboratório, pela confiança em me deixar participar das suas análises experimentais, pela paciência e auxílio.

Agradeço especialmente à **Dayane Cristine Silva**, colega de pesquisa perseverante e inteligente, pela convivência no laboratório, paciência, dedicação, e por estar presente quando mais precisei. Agradeço ainda pelo esforço desmedido na coleta de dados deste trabalho e auxílio na escrita do artigo e pelo incentivo.

À **Nayara Paula Silva Cunha**, aluna esforçada, dedicada e inteligente, por toda ajuda prestada na coleta de dados, pelas palavras de incentivo e pela oportunidade de orientá-la na iniciação científica.

À **Janaina de Souza Mota**, secretária do PPGGB, pela disponibilidade e todo o apoio durante o curso.

Aos funcionários do IBTec, especialmente **Célia Pereira Souza** e **Maria Conceição Francisco Souto dos Santos**, pelo apoio prestado e pelo carinho que sempre tiveram comigo.

Aos participantes da pesquisa, agradeço pela confiança e disponibilidade em colaborarem com o desenvolvimento científico.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)**, pelo inestimável serviço prestado à educação e pesquisa neste país, especialmente aos programas de aperfeiçoamento pelos quais tive o privilégio de passar na **Universidade Federal de Uberlândia**.

Ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)** pela bolsa de estudos.

E, por fim, à **Universidade Federal de Uberlândia**, pelo suporte necessário para meu doutoramento pelo **Programa de Pós-Graduação em Genética e Bioquímica**, meu muitíssimo obrigada!

SUMÁRIO

	Página
Abreviaturas	ix
Lista de Tabelas	x
Apresentação	1
Capítulo 1: Fundamentação Teórica	3
A Obesidade no Brasil e no mundo	4
Fisiopatologia da obesidade	5
Obesidade e estilo de vida	6
Alternativas para o tratamento da obesidade	7
Obesidade, cirurgia bariátrica e anemia	8
Considerações finais e objetivo do estudo	11
Referências	12
Capítulo 2: Obesidade, cirurgia de desvio gástrico em Y-de-Roux e anemia: uma análise multivariada usando a técnica equações de estimativas generalizadas	16
Resumo	17
Abstract	19
Introdução	21
Métodos	22
Resultados	26
Discussão	34
Conclusão	37
Referências	37

ABREVIATURAS

CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CRP	Proteína C reativa, do inglês <i>C-Reactive Protein</i>
DGYR	Desvio gástrico em Y-de-Roux
HbA1c	Hemoglobina Glicada A1c, do inglês <i>Glycated Hemoglobin A1c</i>
HDL-C	Colesterol da Lipoproteína de alta densidade, do inglês <i>High Density Lipoprotein cholesterol</i>
IBTec	Instituto de Biotecnologia
LaBFiQ	Laboratório de Biofísicoquímica da Universidade Federal de Uberlândia
LDL-C	Colesterol da Lipoproteína de Baixa Densidade, do inglês <i>Low Density Lipoprotein Cholesterol</i>
MCH	Hemoglobina corpuscular média, do inglês <i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i>
MCHC	Concentração de hemoglobina corpuscular média, do inglês <i>Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration</i>
MCV	Volume corpuscular médio, do inglês <i>Mean Corpuscular Volume</i>
PPGGB	Programa de Pós-Graduação em Genética e Bioquímica
RBC	Células Vermelhas do Sangue, do inglês <i>Red Blood Cells</i>
RDW	Amplitude da distribuição de volume de células vermelhas, do inglês <i>Red-Cell Distribution Width</i>
DMT2	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TIBC	Capacidade Total de Ligação de Ferro, do inglês <i>Total Iron Binding Capacity</i>
TSI	Índice de Saturação da Transferrina, do inglês <i>Transferrin Saturation Index</i>
TGC	Triglicerídeos, do inglês <i>Triglycerides</i>
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
VDLD-C	Colesterol de lipoproteína de muito baixa densidade, do inglês <i>Very Low Density Lipoprotein Cholesterol</i>

LISTA DE TABELAS

		Página
Tabela 1	Características de base das variáveis categóricas momento e sexo da amostra estudada	28
Tabela 2	Características de base das variáveis métricas da amostra estudada	29
Tabela 3	Qualidade do ajuste em cada modelo	30
Tabela 4	Testes de comparação pelo chi-quadrado de Wald para busca de efeitos do modelo	31
Tabela 5	Estimativas de parâmetro de cada modelo pelo teste do <i>Qui-Quadrado</i> de Wald	33

Apresentação

A obesidade é definida como excesso de gordura corporal, resultante do desequilíbrio crônico entre consumo alimentar e gasto energético. A incidência de obesidade vem crescendo globalmente a cada ano, adquirindo proporções alarmantes. Ela é um relevante problema de saúde global, uma vez que está associada a aumento do risco de numerosas doenças crônicas, incluindo o *diabetes mellitus* tipo 2 e as doenças cardiovasculares.

O controle de peso compreende uma intervenção no estilo de vida, visando limitar a ingestão calórica e aumentar o gasto energético pela atividade física. A intervenção no estilo de vida deve ser considerada a alternativa de primeira escolha no tratamento da obesidade, por estar associada a custo relativamente baixo e risco mínimo de complicações. Entretanto, pacientes com obesidade mórbida e complicações metabólicas ou cardiovasculares da obesidade comumente têm dificuldade em mudar seu estilo de vida. Foi neste contexto que a intervenção cirúrgica surgiu como opção de tratamento da obesidade.

Dentre os procedimentos cirúrgicos, a cirurgia de desvio gástrico em Y-de-Roux é um dos procedimentos cirúrgicos mais utilizados. Apesar de sua eficácia na perda de excesso de peso e no controle das complicações metabólicas da obesidade, o desvio gástrico em Y-de-Roux leva ao desenvolvimento de deficiências nutricionais seletivas de vitamina B9, vitamina B12, vitamina D, ferro, zinco, cobre e selênio.

É por isso que os pacientes submetidos ao procedimento são aconselhados a fazer suplementação desses fatores nutricionais ao longo de toda a vida. A suplementação nutricional é essencial, uma vez que aquelas deficiências nutricionais podem levar a várias complicações metabólicas, dentre as quais merecem destaque o desenvolvimento de anemia, especialmente devido às deficiências nutricionais de ferro, vitamina B9 e vitamina B12.

Todas estas questões são abordadas no **capítulo 1** da tese sob a forma de uma fundamentação teórica.

O presente estudo procurou investigar em pacientes submetidos à cirurgia de desvio gástrico em Y-de-Roux no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia a influência da cirurgia sobre o desenvolvimento de anemia, diante

da influência dos níveis séricos de ferro, vitamina B9 e vitamina B12, a despeito das suplementações nutricionais eventualmente adotadas pelos pacientes. Foram considerados diferentes momentos em relação à cirurgia: antes e até 30 dias, 3, 6 e 12 meses, e mais de 1 ano após a cirurgia.

Os resultados dessa investigação são abordados no **capítulo 2** da tese, sob a forma de um manuscrito científico a ser submetido para publicação em periódico especializado desta área de investigação.

Capítulo I

Fundamentação Teórica

A Obesidade no Brasil e no mundo

A obesidade é uma doença crônica não transmissível de origem multifatorial. Ela pode levar a dislipidemia, *diabetes mellitus* tipo 2 (DMT2), doença hepática não alcoólica, doenças cardiovasculares, distúrbios músculo-esqueléticos, alguns tipos de câncer, entre outras condições. Fatores genéticos, estilo de vida e ingestão calórica são fatores coadjuvantes para desenvolvimento do sobrepeso e da obesidade (Purnell, 2018; WHO, 2011).

O sobrepeso e a obesidade são definidos como um acúmulo anormal ou excessivo de gordura que apresenta risco à saúde. O índice de massa corporal (IMC) – obtido pela divisão do peso corporal em quilogramas de uma pessoa pelo quadrado de sua altura em metros, e por isso expresso em kg/m^2 – é comumente usado para classificar sobrepeso e obesidade em adultos. É considerado sobrepeso um IMC acima de 25 kg/m^2 e obesidade acima de 30 kg/m^2 quando se trata de adultos (WHO, 1998).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), de 1975 a 2016, a prevalência mundial de obesidade quase triplicou. Em 2016, mais de 1,9 bilhão de adultos com 18 anos ou mais estavam acima do peso e destes, mais de 650 milhões de adultos eram obesos. Naquele ano, 39% dos adultos com 18 anos ou mais (39% dos homens e 40% das mulheres) apresentavam excesso de peso, e cerca de 13% da população adulta mundial (11% dos homens e 15% das mulheres) eram obesos (WHO, 2000).

No Brasil, o Ministério da Saúde constatou em 2020 que houve um aumento de 72% na incidência da obesidade no período entre 2006 e 2019, que passou de 11,8% para 20,3%. Isso significa que dois a cada dez brasileiros estavam obesos em 2019. O maior percentual está entre as mulheres (21%) e aumenta conforme a idade; para os jovens de 18 a 24 anos é de 8,7% e entre adultos com 65 anos e mais, alcança o patamar de 20,9% (BRASIL, 2020).

Em 2023, a Pesquisa Nacional de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), constatou que 62,7% dos adultos brasileiros estavam com excesso de peso ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$), sendo 33,4% com sobrepeso ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ e $< 30 \text{ kg/m}^2$) e 29,3% com obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Esta pesquisa da VIGITEL constatou também que a obesidade

abdominal (circunferência da cintura ≥ 88 cm para mulheres e ≥ 102 cm para homens) atingiu 76,3% das mulheres e 67,8% dos homens (VIGITEL,2021).

Fisiopatologia da obesidade

A obesidade, um problema de saúde global em ascensão, é resultado de uma complexa interação de fatores que se iniciam no desenvolvimento fetal e se prolongam ao longo da vida. Essa condição, considerada uma má adaptação evolutiva, é influenciada por fatores biológicos (como genética e hormônios), ambientais (disponibilidade de alimentos ultraprocessados, sedentarismo), comportamentais (hábitos alimentares e estilo de vida) e neurocomportamentais. A prevalência da obesidade tem aumentado significativamente nas últimas décadas, superando as expectativas e exigindo uma abordagem multidisciplinar para sua prevenção e tratamento (Karaoglan & Karaoglan, 2024).

A obesidade é uma doença resultante do excesso de calorias ingeridas além da demanda corporal (Kumar et al., 2021). De acordo com Gadde (2018), foram identificados mecanismos humorais e neurais que controlam o apetite e a saciedade (Gadde et al., 2018).

De acordo com Gadde (2018), tais mecanismos envolvem três componentes: 1) o sistema periférico ou aferente, 2) o núcleo arqueado, presente no hipotálamo, e 3) o sistema eferente. Os principais componentes do sistema periférico relacionados ao controle de apetite e saciedade são leptina, adiponectina, grelina, peptídeo YY (PYY) e insulina. O núcleo arqueado tem a função de processar e integrar os sinais neuro-humorais periféricos e produzir sinais eferentes. E o sistema eferente transporta os sinais produzidos nos neurônios de segunda ordem do hipotálamo para controlar a ingestão alimentar e o gasto energético (Berthoud et al., 2017).

A obesidade pode apresentar um componente hereditário (Bouchard, 1991). Segundo Farooqi (2005), fatores genéticos estão envolvidos na regulação do peso corporal e na determinação das respostas individuais a fatores ambientais como dieta e exercícios (Farooqi, 2005; Janz et al., 2017).

Apenas alguns genes com grandes tamanhos de efeito no IMC foram identificados. Estes são os genes que codificam a produção de leptina e de

melanocortina. Em contraste com esses casos monogênicos, acredita-se que a obesidade comum esteja associada a um grande número de genes com pequenos tamanhos de efeito (Butler et al., 2019). No entanto, qualquer que seja a influência do genótipo na etiologia da obesidade, ela é geralmente atenuada ou exacerbada por fatores não genéticos (Bouchard, 1991).

O aumento do ganho de peso tem sido favorecido por fatores como balanço energético positivo, causado pelo aumento do consumo de alimentos industrializados ultra processados com alto valor energético (Poti et al., 2017), muito saborosos e palatáveis, e com alto teor calórico, frequentemente servidos em grandes porções; diminuição do tempo gasto em atividades físicas ocupacionais e substituição das atividades físicas de lazer por atividades sedentárias como assistir televisão e usar aparelhos eletrônicos. Além disso, é importante destacar a contribuição do uso crescente de medicamentos que têm como efeitos colaterais ganho de peso e alterações de sono (Heymsfield & Wadden, 2017).

Obesidade e estilo de vida

Baixos níveis de atividade física estão associados a um risco aumentado de ganho de peso e obesidade (Jebb & Moore, 1999). Estilos de vida sedentários estão aumentando em todo o mundo devido à falta de espaços disponíveis para exercícios, aumento de comportamentos sedentários ocupacionais, como trabalho de escritório, e aumento do uso de dispositivos de televisão e vídeo. Consequentemente, os problemas de saúde associados estão aumentando. Um estilo de vida sedentário afeta o corpo humano através de vários mecanismos (Park et al., 2020).

De acordo com os dados mais recentes da VIGITEL, divulgados em agosto de 2023, a prevalência do sedentarismo entre adultos brasileiros é de 60,7%. O que significa que 6 em cada 10 adultos brasileiros não praticam atividade física suficiente para obter benefícios para a saúde.

Além disso, a prevalência do sedentarismo é maior entre as mulheres (63,2%) do que entre os homens (58,2%). Também é maior entre as pessoas com menor escolaridade (72,5%) do que entre as pessoas com maior escolaridade (50,6%) (VIGITEL, 2021).

Ainda, a ingesta calórica e a qualidade da alimentação são fatores importantes para o desenvolvimento da obesidade. A ingesta calórica é a quantidade de energia que o corpo ingere através da alimentação. Ela é medida em calorias e em excesso é um dos principais fatores que contribuem para o desenvolvimento da obesidade (Camacho & Ruppel, 2017).

Quando o corpo ingere mais calorias do que gasta, o excesso de energia é armazenado na forma de gordura. Esse acúmulo de gordura pode levar ao aumento de peso e à obesidade (Oussaada et al., 2019; Rodrigues et al., 2020).

Alternativas para o tratamento da obesidade

A dieta típica ocidental é rica em gordura e sódio, além de consistir em grandes porções de alto teor calórico e excesso de açúcar. Este excesso de açúcar representa mais de 13% da ingestão calórica diária, e 47% destes açúcares estão presentes nas bebidas ingeridas. Outras fontes desses carboidratos incluem alimentos como biscoitos, bolos e doces (Rakhra et al., 2020).

A educação nutricional direcionada a novos hábitos alimentares visando uma alimentação equilibrada e saudável é uma das principais estratégias para a redução da obesidade e controle de peso (WHO, 2011; Yancy et al., 2013).

Os medicamentos para obesidade podem ser usados em conjunto com as mudanças no estilo de vida para ajudar na perda de peso. Eles atuam de diferentes maneiras, mas geralmente ajudam a reduzir o apetite ou aumentar a sensação de saciedade (Kadouh et al., 2020; Trapp & Brierley, 2022).

Os medicamentos para obesidade mais comumente usados são: 1) o orlistat, um inibidor da lipase, que age reduzindo a absorção de gordura no intestino (Nissen et al., 2012), 2) a liraglutida, um análogo do GLP-1 (do inglês *Glucagon-Like Peptide*), que age aumentando a sensação de saciedade e reduzindo o apetite (de Assis et al., 2021), e 3) semaglutida, um análogo de ação prolongada do GLP-1, que age aumentando a sensação de saciedade e reduzindo o apetite (da Silva Souza et al., 2023).

Embora a modificação comportamental seja importante para o tratamento da obesidade, é difícil atingir o peso ideal ou sustentar o processo de perda de peso

em longo prazo (Tak & Lee, 2021). Neste sentido, a cirurgia bariátrica aparece como uma intervenção eficaz e segura para o controle da obesidade, alcançando uma perda de peso muito mais drástica e estável do que o manejo farmacológico e do estilo de vida (Hua et al., 2022).

A cirurgia bariátrica

Segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM), são candidatos à cirurgia bariátrica os pacientes que possuírem IMC igual ou superior a 40 kg/m², independentemente da presença de comorbidades; IMC igual ou superior a 35 kg/m², com comorbidades; ou IMC igual ou superior a 30 kg/m², com comorbidades graves e refratárias ao tratamento clínico.

As comorbidades que podem ser consideradas para indicação da cirurgia bariátrica incluem DM2, hipertensão arterial, doença coronariana, apneia obstrutiva do sono, doença articular degenerativa, doenças hepáticas, doenças cardiovasculares, e doenças endócrinas.

Além dos critérios de IMC e comorbidades, também são considerados para indicação da cirurgia bariátrica pacientes que não tiveram sucesso no tratamento clínico, que tenham idade entre 18 e 65 anos, aptidão física para cirurgia e motivação para mudança de estilo de vida (ABESO, 2002; Eisenberg et al., 2022).

O *desvio* gástrico em Y-de-Roux (DGYR) é atualmente uma das intervenções bariátricas mais usadas no mundo (39,6%) (Phillips & Shikora, 2018). No Brasil, o DGYR corresponde a 75% das cirurgias bariátricas realizadas (SBD, 2019).

Neste procedimento, o estômago é dividido em duas bolsas, mas apenas a bolsa gástrica menor, com apenas 25 ml de volume, localizada acima da curvatura menor do órgão, é conectada ao intestino. O jejuno é seccionado a 50-75 cm do ligamento de Treitz, que fica entre o duodeno e o jejuno. A extremidade distal do jejuno é então ligada à bolsa gástrica e a extremidade proximal é ligada ao jejuno a cerca de 70-150 da anastomose gástrica (Couri & Voltarelli, 2009; Voltarelli et al., 2007). A outra bolsa estomacal é suturada e excluída do trânsito intestinal (Kamvissi-Lorenz et al., 2017).

Em decorrência desta intervenção, os alimentos ingeridos são desviados da maior parte do estômago e do duodeno, passando diretamente da pequena bolsa estomacal para o intestino delgado (Ashrafian et al., 2011).

Os mecanismos pelos quais a DGYR leva à perda de peso são complexos e envolvem uma conjunção de fatores. Sem dúvida, a diminuição da ingestão energética diária é um relevante fator determinante da perda de peso. Outros fatores envolvem alterações na produção e ação de hormônios intestinais, coletivamente chamados de incretinas, os quais contribuem para a saciedade e redução do apetite, além de diminuir a secreção de glucagon e elevar a secreção de insulina, promovendo uma melhora na homeostase da glicose (Ashrafian et al., 2011; Ashrafian & le Roux, 2009; Puska et al., 2003). Essa melhora na homeostase da glicose torna a DGYR uma alternativa eficaz na remissão do DMT2 (Buchwald et al., 2004; Buchwald et al., 2009; Tice et al., 2008).

Apesar de ser uma opção eficiente para a perda de peso (Hua et al., 2022) e remissão do DMT2 (Buchwald & Buchwald, 2019), a DGYR pode alterar a absorção de nutrientes, o que pode levar a deficiências nutricionais (O'Kane et al., 2020). De fato, após a cirurgia bariátrica, há um risco aumentado de deficiências de vitamina B9, vitamina B12, vitamina D, ferro, zinco, cobre e selênio (Parrott et al., 2017). É por isso que as pessoas submetidas ao DGYR são aconselhadas a fazer suplementação nutricional ao longo de toda a vida (Sherf Dagan et al., 2017).

Embora, as deficiências nutricionais a que estão sujeitos possam promover uma ampla gama de consequências patológicas, o desenvolvimento de anemia deve ser uma preocupação constante no manejo de pacientes submetidos ao DGYR (Enani et al., 2020; Sandvik et al., 2021).

Obesidade, cirurgia bariátrica e anemia

Existem razões bem conhecidas para a tendência à anemia tanto na obesidade em si como no pós-cirúrgico da obesidade por DGYR (Arshad et al., 2017).

O estado inflamatório de baixa intensidade associado à obesidade pode levar a uma anemia por deficiência de ferro de doença inflamatória (Alshwaiyat et al., 2021). Isso se deve à elevação do hormônio polipeptídico hepcidina, produzido

pelo fígado mediante um processo inflamatório. A ação da hepcidina nos enterócitos envolve a diminuição de ferroportina, proteína transportadora envolvida na absorção do ferro da alimentação no intestino (Bergamaschi & Villani, 2009). A deficiência de ferro, que é frequente em pessoas com obesidade (Alshwaiyat et al., 2021), pode ser exacerbada pela cirurgia bariátrica, especialmente a DGYR (Enani et al., 2020). De fato, em estudo realizado por Custodio Afonso Rocha et al. (2012), foram observadas alterações hematológicas relevantes, como redução de hemoglobina e hematócrito e aumento de RDW, 15 dias após a cirurgia de DGYR, mesmo com suplementação de vitaminas e minerais (Custodio Afonso Rocha et al., 2012).

Uma deficiência de ferro restringe a produção do grupamento heme, necessário para a síntese de hemoglobina nas células eritroides da medula óssea, resultando produção de eritrócitos com menor volume. Daí a designação de anemia microcítica (Arshad et al., 2017; Chaudhry & Kasarla).

Uma deficiência de vitamina B9 também é uma causa de anemia, porém essa anemia é designada como macrocítica. A anemia por deficiência de vitamina B9 se dá pelo fato da coenzima do ácido fólico, o tetraidrofolato, ser utilizada por enzimas envolvidas na biossíntese de novo dos nucleotídeos purínicos adenina e guanina e do nucleotídeo pirimidínico timina. A deficiência de folato causa uma deficiência desses nucleotídeos e compromete processos de divisão celular, como a divisão das células eritroides precursoras dos eritrócitos maduros. Essa redução no número de divisões leva à produção de um menor número de eritrócitos, porém com maior volume. Daí o nome de anemia macrocítica ou megaloblástica (Arshad et al., 2017; Merrell & McMurry, 2023 Jan).

Uma deficiência de vitamina B12 também é uma causa conhecida de anemia megaloblástica. A cobalamina, como é também conhecida esta vitamina, participa da reação da metionina sintase, a qual envolve também a utilização de N5-metil-tetraidrofolato. Esta reação permite a reciclagem do tetraidrofolato, o que é essencial para esta coenzima receber outros tipos de unidades de um carbono usadas na biossíntese de nucleotídeos. Por isso a deficiência de vitamina B12 também pode causar anemia macrocítica ou megaloblástica (Arshad et al., 2017; Moore & Adil, 2022).

Os parâmetros e índices hematológicos, especialmente aqueles da série vermelha, são bastante úteis na monitoração da anemia (Arshad et al., 2017).

Considerações finais e objetivo do estudo

A constatação de que pacientes com obesidade submetidos a cirurgia de DGYR tendem a desenvolver anemia, mesmo diante de suplementação nutricional, merece atenção tanto no sentido terapêutico como no sentido fisiopatológico. É dentro deste contexto que o presente estudo testa modelos estatísticos de *Generalized Estimating Equations* (GEE) para investigar a tendência de desenvolvimento de anemia, diante de fatores inflamatórios e nutricionais, mesmo sob suplementação nutricional, em pacientes com obesidade submetidos àquele procedimento cirúrgico.

References

- ABESO. (2002). I Consenso Latino Americano de Obesidade. In: Associação Brasileira de Estudos Sobre Obesidade.
- Alshwaiyat, N. M., Ahmad, A., Wan Hassan, W. M. R., & Al-Jamal, H. A. N. (2021). Association between obesity and iron deficiency (Review). *Exp Ther Med*, 22(5), 1268. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10703>
- Arshad, M., Jaberian, S., Pazouki, A., Riazzi, S., Rangraz, M. A., & Mokhber, S. (2017). Iron deficiency anemia and megaloblastic anemia in obese patients. *Rom J Intern Med*, 55(1), 3-7. <https://doi.org/10.1515/rjim-2016-0046>
- Ashrafian, H., Athanasiou, T., Li, J. V., Bueter, M., Ahmed, K., Nagpal, K., . . . Bloom, S. R. (2011). Diabetes resolution and hyperinsulinaemia after metabolic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Rev*, 12(5), e257-272. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00802.x>
- Ashrafian, H., & le Roux, C. W. (2009). Metabolic surgery and gut hormones - a review of bariatric entero-humoral modulation. *Physiol Behav*, 97(5), 620-631. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.03.012>
- Bergamaschi, G., & Villani, L. (2009). Serum hepcidin: a novel diagnostic tool in disorders of iron metabolism. *Haematologica*, 94(12), 1631-1633. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.013615>
- Berthoud, H. R., Munzberg, H., & Morrison, C. D. (2017). Blaming the Brain for Obesity: Integration of Hedonic and Homeostatic Mechanisms. *Gastroenterology*, 152(7), 1728-1738. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.050>
- Bouchard, C. (1991). Heredity and the path to overweight and obesity. *Med Sci Sports Exerc*, 23(3), 285-291. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2020265>
- Buchwald, H., Avidor, Y., Braunwald, E., Jensen, M. D., Pories, W., Fahrbach, K., & Schoelles, K. (2004). Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 292(14), 1724-1737. <https://doi.org/10.1001/jama.292.14.1724>
- Buchwald, H., & Buchwald, J. N. (2019). Metabolic (Bariatric and Nonbariatric) Surgery for Type 2 Diabetes: A Personal Perspective Review. *Diabetes Care*, 42(2), 331-340. <https://doi.org/10.2337/dc17-2654>
- Buchwald, H., Estok, R., Fahrbach, K., Banel, D., Jensen, M. D., Pories, W. J., . . . Sledge, I. (2009). Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*, 122(3), 248-256 e245. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.041>
- Butler, M. G., Miller, J. L., & Forster, J. L. (2019). Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. *Curr Pediatr Rev*, 15(4), 207-244. <https://doi.org/10.2174/1573396315666190716120925>
- Camacho, S., & Ruppel, A. (2017). Is the calorie concept a real solution to the obesity epidemic? *Glob Health Action*, 10(1), 1289650. <https://doi.org/10.1080/16549716.2017.1289650>
- Chaudhry, H. S., & Kasarla, M. R. (2023 Aug 14). *Microcytic Hypochromic Anemia*. StatPearls Publishing. Retrieved 2024 Jan 3 from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470252/>

- Couri, C. E., & Voltarelli, J. C. (2009). Stem cell therapy for type 1 diabetes mellitus: a review of recent clinical trials. *Diabetol Metab Syndr*, 1(1), 19. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-1-19>
- Custodio Afonso Rocha, V., Ramos de Arvelos, L., Pereira Felix, G., Nogueira Prado de Souza, D., Bernardino Neto, M., Santos Resende, E., & Penha-Silva, N. (2012). Evolution of nutritional, hematologic and biochemical changes in obese women during 8 weeks after Roux-en-Y gastric bypass. *Nutr Hosp*, 27(4).
- da Silva Souza, A., Pitanga, F. H., & Zancanaro, V. (2023). A eficácia dos medicamentos semaglutida e liraglutida no tratamento da Obesidade: uma revisão integrativa da literatura. *Contribuciones a las Ciencias Sociales*, 16(11), 24819-24828. <https://doi.org/10.55905/revconv.16n.11-005>
- de Assis, L. V., da Silva Moraes, A. C., Meireles, I. S., da Costa, L. F., Guerra, M. L. A., Novaes, M. V. G., . . . Rêgo, R. C. L. (2021). Obesidade: diagnóstico e tratamento farmacológico com Liraglutida, integrado a terapia comportamental e mudanças no estilo de vida. *Rev Eletr Acervo Saúde*, 13(5), e6830-e6830.
- Eisenberg, D., Shikora, S. A., Aarts, E., Aminian, A., Angrisani, L., Cohen, R. V., . . . Kothari, S. N. (2022). 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis*, 18(12), 1345-1356. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2022.08.013>
- Enani, G., Bilgic, E., Lebedeva, E., Delisle, M., Vergis, A., & Hardy, K. (2020). The incidence of iron deficiency anemia post-Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a systematic review. *Surg Endosc*, 34(7), 3002-3010. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07092-3>
- Farooqi, I. S. (2005). Genetic and hereditary aspects of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 19(3), 359-374. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2005.04.004>
- Gadde, K. M., Martin, C. K., Berthoud, H. R., & Heymsfield, S. B. (2018). Obesity: pathophysiology and management. *J Am Coll Cardiol*, 71(1), 69-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.011>
- Heymsfield, S. B., & Wadden, T. A. (2017). Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med*, 376(3), 254-266. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1514009>
- Hua, Y., Lou, Y. X., Li, C., Sun, J. Y., Sun, W., & Kong, X. Q. (2022). Clinical outcomes of bariatric surgery - Updated evidence. *Obes Res Clin Pract*, 16(1), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2021.11.004>
- Janz, K. F., Boros, P., Letuchy, E. M., Kwon, S., Burns, T. L., & Levy, S. M. (2017). Physical Activity, Not Sedentary Time, Predicts Dual-Energy X-ray Absorptiometry-measured Adiposity Age 5 to 19 Years. *Med Sci Sports Exerc*, 49(10), 2071-2077. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001336>
- Jebb, S. A., & Moore, M. S. (1999). Contribution of a sedentary lifestyle and inactivity to the etiology of overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc*, 31(11 Suppl), S534-S541. <https://doi.org/10.1097/00005768-199911001-00008>
- Kadouh, H., Chedid, V., Halawi, H., Burton, D. D., Clark, M. M., Khemani, D., . . . Camilleri, M. (2020). GLP-1 Analog Modulates Appetite, Taste Preference,

- Gut Hormones, and Regional Body Fat Stores in Adults with Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 105(5), 1552-1563.
<https://doi.org/10.1210/clinem/dgz140>
- Kamvissi-Lorenz, V., Raffaelli, M., Bornstein, S., & Mingrone, G. (2017). Role of the Gut on Glucose Homeostasis: Lesson Learned from Metabolic Surgery. *Curr Atheroscler Rep*, 19(2), 9. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0642-5>
- Karaoglan, M., & Karaoglan, M. J. O. M. (2024). The Evolution of Obesity and the Origin of Adipose Tissue. 100561.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2021). *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease* (10th edition ed.). Elsevier.
- Merrell, B. J., & McMurry, J. P. (2023 Jan, 2023 Aug 8). *Folic acid*. StatPearls Publishing. Retrieved 2024 Jan 3 from
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554487/>
- Moore, C. A., & Adil, A. (2022, 2022 Jul 11). *Macrocytic Anemia*. StatPearls Publishing. Retrieved 2024 Jan 3 from
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459295/>
- Nissen, L. P., Vieira, L. H., Bozza, L. F., da Veiga, L. T., Biscaia, B. F. L., Pereira, J. H., & Furlan, L. H. P. (2012). Intervenções para tratamento da obesidade: revisão sistemática. *Rev Bras Med Fam Comun*, 7(24), 184-190. [https://doi.org/10.5712/rbmfc7\(24\)472](https://doi.org/10.5712/rbmfc7(24)472)
- O'Kane, M., Parretti, H. M., Pinkney, J., Welbourn, R., Hughes, C. A., Mok, J., . . . Barth, J. H. (2020). British Obesity and Metabolic Surgery Society Guidelines on perioperative and postoperative biochemical monitoring and micronutrient replacement for patients undergoing bariatric surgery-2020 update. *Obes Rev*, 21(11), e13087. <https://doi.org/10.1111/obr.13087>
- Oussaada, S. M., van Galen, K. A., Cooman, M. I., Kleinendorst, L., Hazebroek, E. J., van Haelst, M. M., . . . Serlie, M. J. (2019). The pathogenesis of obesity. *Metabolism*, 92, 26-36.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.012>
- Park, J. H., Moon, J. H., Kim, H. J., Kong, M. H., & Oh, Y. H. (2020). Sedentary Lifestyle: Overview of Updated Evidence of Potential Health Risks. *Korean J Fam Med*, 41(6), 365-373. <https://doi.org/10.4082/kjfm.20.0165>
- Parrott, J., Frank, L., Rabena, R., Craggs-Dino, L., Isom, K. A., & Greiman, L. (2017). American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. *Surg Obes Relat Dis*, 13(5), 727-741.
<https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.12.018>
- Phillips, B. T., & Shikora, S. A. (2018). The history of metabolic and bariatric surgery: Development of standards for patient safety and efficacy. *Metabolism*, 79, 97-107. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.12.010>
- Poti, J. M., Braga, B., & Qin, B. (2017). Ultra-processed Food Intake and Obesity: What Really Matters for Health-Processing or Nutrient Content? *Curr Obes Rep*, 6(4), 420-431. <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0285-4>
- Purnell, J. Q. (2018). Definitions, classification, and epidemiology of obesity. In A. B. Feingold KR, Blackman MR, et al., editors. (Ed.), *Endotext*. MDText.com, Inc. www.endotext.org
- Puska, P., Nishida, C., & Porter, D. (2003). *Obesity and overweight*. World Health Organization Retrieved from
https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=World+Health+Organiz

[ation&title=Obesity+and+overweight&author=P+Puska&author=C+Nishida&author=D+Porter&author=WH+Organization&publication_year=2003&pages=1-2&](#)

- Rakhra, V., Galappaththy, S. L., Bulchandani, S., & Cabandugama, P. K. (2020). Obesity and the Western Diet: How We Got Here. *Mo Med*, 117(6), 536-538. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33311784>
- Rodrigues, M. O. M., Evangelista-Silva, P. H., Neves, N. N., Moreno, L. G., Santos, C. S., Rocha, K. L. S., . . . Esteves, E. A. (2020). Caloric restriction-induced weight loss with a high-fat diet does not fully recover visceral adipose tissue inflammation in previously obese C57BL/6 mice. *Appl Physiol Nutr Metab*, 45(12), 1353-1359. <https://doi.org/10.1139/apnm-2020-0220>
- Sandvik, J., Bjerkan, K. K., Graeslie, H., Hoff, D. A. L., Johnsen, G., Klockner, C., . . . Kulseng, B. E. (2021). Iron Deficiency and Anemia 10 Years After Roux-en-Y Gastric Bypass for Severe Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12, 679066. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.679066>
- SBD. (2019). *Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020*.
- Sherf Dagan, S., Goldenshluger, A., Globus, I., Schweiger, C., Kessler, Y., Kowen Sandbank, G., . . . Sinai, T. (2017). Nutritional Recommendations for Adult Bariatric Surgery Patients: Clinical Practice. *Adv Nutr*, 8(2), 382-394. <https://doi.org/10.3945/an.116.014258>
- Tak, Y. J., & Lee, S. Y. (2021). Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand? *Curr Obes Rep*, 10(1), 14-30. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00422-w>
- Tice, J. A., Karliner, L., Walsh, J., Petersen, A. J., & Feldman, M. D. (2008). Gastric banding or bypass? A systematic review comparing the two most popular bariatric procedures. *Am J Med*, 121(10), 885-893. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.05.036>
- Trapp, S., & Brierley, D. I. (2022). Brain GLP-1 and the regulation of food intake: GLP-1 action in the brain and its implications for GLP-1 receptor agonists in obesity treatment. *Br J Pharmacol*, 179(4), 557-570. <https://doi.org/10.1111/bph.15638>
- Voltarelli, J. C., Couri, C. E., Stracieri, A. B., Oliveira, M. C., Moraes, D. A., Pieroni, F., . . . Burt, R. K. (2007). Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA*, 297(14), 1568-1576. <https://doi.org/10.1001/jama.297.14.1568>
- WHO. (1998). *Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation on obesity, Geneva, 3-5 June 1997*.
- WHO. (2011). World Health Organization Obesity and Overweight. In.
- Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Jr., Drazner, M. H., . . . American Heart Association Task Force on Practice, G. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 62(16), e147-239. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019>

CAPÍTULO II

Obesidade, cirurgia de desvio gástrico em Y-de-Roux e anemia: uma análise multivariada usando equações de estimativas generalizadas

Resumo

Obesidade, cirurgia de desvio gástrico em Y-de-Roux e anemia: uma análise multivariada usando equações de estimativas generalizadas

Introdução: A cirurgia bariátrica por desvio gástrico em Y-de-Roux (DGYR), embora eficiente para restringir a ingestão energética e promover tratamento da obesidade, leva a deficiência de ferro, vitamina B9 e vitamina B12, dentre outros nutrientes essenciais. Apesar da suplementação nutricional que os pacientes operados são aconselhados a fazer ao longo do resto da vida, o desenvolvimento de anemia é uma sequela comum daquela cirurgia. **Objetivo:** Neste contexto, o presente estudo objetivou investigar a tendência de desenvolvimento de anemia com o uso da técnica *Generalized Estimating Equations* (GEE). **Métodos:** A tendência à anemia foi investigada usando três diferentes modelos, usando a contagem de células vermelhas (eritrócitos), o volume celular médio (VCM) e o coeficiente de variação de volume de eritrócitos (RDW) como variáveis dependentes, em função de fatores que poderiam estar associados ao desenvolvimento de anemia, como tempo após a cirurgia, sexo, IMC, ferro sérico, ferritina, vitamina B9 e vitamina B12. A amostra estudada, constituída por indivíduos submetidos ao DGYR, foi retrospectivamente analisada em seis diferentes momentos do estudo (antes e 1, 3, 6, 12 e acima de 12 meses após a cirurgia). Os dados foram coletados dos registros médicos do paciente no Sistema de Informação Hospital do Sistema Único de Saúde do Brasil. **Resultados:** O modelo 1 (n=50), com *RBC* como variável dependente, revelou tendência à diminuição de *RBC* com a diminuição do *IMC* e do teor de *hemoglobina* dos eritrócitos. O modelo 2 (n=50), que tem *VCM* como variável dependente, revelou uma tendência discrepante de elevação nos valores de *VCM* com a elevação nos níveis de vitamina B12 cerca de 3 meses após a cirurgia. Entretanto, a influência de *VCM* neste modelo mostrou ser muito pequena, em função do baixo valor obtido para o coeficiente B de Wald, em um ajuste de menor qualidade, em função do elevado valor obtido para o parâmetro QICc (do inglês *Quasi-likelihood under the Independence model Criterion corrected*). O modelo 3 (n=49), com *RDW* como variável dependente, mostrou a existência de aumento desta variável com a

diminuição dos níveis de *hemoglobina* e não de *ferro sérico*, um e 6 meses após a cirurgia. **Conclusão:** Após a cirurgia bariátrica, a tendência à anemia, não pôde ser explicada com base na disponibilidade de ferro circulante, mas sim pela diminuição do IMC e dos níveis de hemoglobina nos eritrócitos. A associação da tendência à anemia com a diminuição de hemoglobina sugere que a tendência à anemia esteja ocorrendo por deficiência de aminoácidos essenciais, com diminuição na produção daquela proteína.

Palavras-chave: Índice de Massa Corporal; Cirurgia Bariátrica; Desvio Gástrico em Y-de Roux; Anemia; Ferro; Ferritina; Vitamina B9; Vitamina B12.

Abstract

Obesity, Roux-en-Y gastric bypass surgery, and anemia: a multivariate analysis using generalized estimating equations

Introduction: Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) surgery, although efficient in restricting energy intake and promoting the treatment of obesity, leads to deficiencies of iron, vitamin B9, and vitamin B12, among other essential nutrients. Despite the nutritional supplementation operated patients are advised to do throughout the rest of their lives, the development of anemia is a common sequela of that surgery. **Objective:** In this context, the present study aimed to investigate the development of anemia using the Generalized Estimating Equations (GEE) technique. **Methods:** The tendency to anemia was investigated in three GEE models using red blood cell count (erythrocytes), mean cell volume (MCV), and the red cell distribution width (RDW) as dependent variables, and factors that could be associated with the development of anemia, such as time after surgery, sex, body mass index (BMI), serum iron, ferritin, vitamin B9, and vitamin B12. The studied sample, consisting of individuals submitted to RYGB, was retrospectively analyzed at six different moments of the study (before and 1, 3, 6, 12, and over 12 months after surgery). The data were collected from the patient's medical records in the Hospital Information System of the Unified Health System of Brazil. **Results:** Model 1 (n = 50), with RBC as a dependent variable, revealed that RBC count decreased with the decrease in IMC and erythrocyte hemoglobin content. Model 2 (n = 50), which has MCV as a dependent variable, revealed a discrepant lifting trend in MCV values with elevation in vitamin B12 levels about three months after surgery. However, the influence of MCV in this model was minimal due to the low value obtained for Wald coefficient B, and the model adjustment quality was very precarious due to the high value obtained for the QUICc (*Quasi*-likelihood Under the Independence model Criterion corrected). Model 3 (n = 49), with RDW as a dependent variable, showed an increase of this variable with a decrease in hemoglobin and not with the serum iron levels one and six months after surgery. **Conclusion:** After bariatric surgery, the tendency to anemia could not be explained based on the availability of circulating iron but by decreased BMI values and

hemoglobin levels. The association of the tendency to anemia with decreased hemoglobin suggests that this tendency to anemia is occurring due to essential amino acid deficiency, with a decrease in the production of hemoglobin.

Keywords: Body Mass Index; Bariatric Surgery; Rou-en-Y Bypass; Anemia; Iron; Ferritin; Vitamin B9; Vitamin B12.

Introdução

A obesidade é considerada uma doença crônica não transmissível de origem multifatorial, que pode levar a dislipidemia, *diabetes mellitus* tipo 2 (DMT2), doença hepática não alcoólica, doenças cardiovasculares, distúrbios musculoesqueléticos, alguns tipos de câncer, entre outras condições. Fatores genéticos, estilo de vida e ingestão calórica são fatores coadjuvantes para desenvolvimento do sobrepeso e da obesidade (Purnell, 2018; WHO, 2011).

Diversas abordagens podem ser utilizadas no tratamento desta condição patológica.

A educação nutricional direcionada à aquisição de novos hábitos alimentares, visando uma alimentação equilibrada e saudável, é uma das principais estratégias para a redução da obesidade e controle de peso (WHO, 2011; Yancy et al., 2013).

Em conjunto com as mudanças no estilo de vida, diversos medicamentos podem ser utilizados para promoção da perda de peso. Esses medicamentos atuam de diferentes maneiras, mas geralmente ajudam a reduzir o apetite ou aumentar a sensação de saciedade (Kadouh et al., 2020; Trapp & Brierley, 2022).

Outra intervenção de destaque no tratamento da obesidade é a cirurgia bariátrica. Dentre as diferentes modalidades utilizadas de cirurgia bariátrica, o desvio gástrico em Y-de-Roux (DGYR) merece destaque. Apesar de ser uma opção eficiente para a perda de peso (Hua et al., 2022) e remissão do DMT2 (Buchwald & Buchwald, 2019; Buchwald et al., 2009), o DGYR pode alterar a absorção de outros nutrientes, além dos combustíveis energéticos, podendo levar a deficiências nutricionais seletivas (O'Kane et al., 2020).

De fato, após a cirurgia bariátrica, há um risco aumentado de deficiências de vitamina B9, vitamina B12, vitamina D, ferro, zinco, cobre e selênio (Parrott et al., 2017). É por isso que as pessoas submetidas ao DGYR são aconselhadas a fazer suplementação nutricional ao longo de toda a vida (Sherf Dagan et al., 2017).

Embora, as deficiências nutricionais a que estão sujeitos possam promover uma ampla gama de consequências patológicas, o desenvolvimento de anemia deve ser uma preocupação constante no manejo de pacientes submetidos ao DGYR (Enani et al., 2020; Sandvik et al., 2021).

A constatação de que pacientes com obesidade submetidos à cirurgia de DGYR tendem a desenvolver anemia, mesmo diante de suplementação nutricional, merece atenção tanto no sentido terapêutico como no sentido fisiopatológico.

É dentro deste contexto que o presente estudo testa modelos estatísticos de *Generalized Estimating Equations* (GEE) para investigar a tendência de desenvolvimento de anemia, diante de fatores inflamatórios e nutricionais, mesmo sob suplementação nutricional, em pacientes com obesidade submetidos àquele procedimento cirúrgico.

Métodos

Este estudo fez uma análise retrospectiva de pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil que se submeteram a cirurgia bariátrica com desvio gástrico em Y-de-Roux no Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU).

Característica da amostra

A amostra estudada foi constituída por pacientes obesos de ambos os sexos, com idade ≥ 18 anos submetidos à cirurgia bariátrica com DGYR no período 2018-2022, por apresentarem obesidade grau II ou III, de acordo com a classificação adotada pela Organização Mundial de Saúde e recomendada pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Segundo este critério, a obesidade – estimada com base no índice de massa corporal (IMC), dado por peso (kg) $\div$ estatura (m)² – é classificada em grau I (IMC = 30-34,9 kg/m²), grau II (IMC = 35-39,9 kg/m²) e grau III (IMC > 40 kg/m²) (Saúde, 2007).

Critérios de inclusão e exclusão

Todos os pacientes, de ambos os sexos, com idade ≥ 18 anos, com diagnóstico de obesidade grau II (IMC de 35,00-39,99) ou I (IMC $\geq 40,00$), com ou sem comorbidades, submetidos à cirurgia bariátrica com DGYR, cujos prontuários continham os dados antropométricos, clínicos e laboratoriais de interesse no estudo foram definidos como elegíveis. Os pacientes cujos prontuários médicos estavam incompletos, quer sejam por não terem retornado para avaliação nutricional e

clínica após a cirurgia, ou por terem os dados clínicos e resultados de exames de interesse, tanto antes quanto depois da cirurgia, foram excluídos do estudo.

Coleta de dados e variáveis para análise

As informações de interesse foram coletadas, com a utilização de um formulário padrão, a partir dos prontuários médicos dos pacientes no Sistema de Informações Hospitalares (SIH) do SUS, e digitadas em uma planilha de dados do Microsoft Office Excel. Essas informações compreenderam avaliações do estado nutricional (peso, altura e/ou índice de massa corporal), do eritrograma (contagem de células vermelhas do sangue (RBC), hemoglobina (Hb), volume corpuscular médio (VCM), coeficiente de variação de volume das células vermelhas do sangue (RDW-CV) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM)), e dos níveis sanguíneos de ferro, ferritina, vitamina B9 e vitamina B12, antes (momento 0) e em diferentes momentos após a cirurgia: até 30 dias (momento 1), 3 meses (momento 2), 6 meses (momento 3), 12 meses (momento 4) e por um período maior que 12 meses (momento 5).

Considerações éticas

O estudo (protocolo número 023/08) foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Uberlândia de acordo com o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAEE) número 23373019.0.0000.5152 e a coleta de dados foi autorizada pela Unidade de Gestão da Pesquisa (UGPesq) do HC-UFU.

Análise estatística

Os dados compilados em banco de dados do *Microsoft Office Excel* foram analisados com a utilização do *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 18.0.0, com a utilização do método de *Generalized Estimating Equations* (GEE) para a análise dos dados longitudinais obtidos nos seis diferentes momentos do estudo.

O GEE é um método conhecido por sua habilidade em lidar com dados longitudinais e correlacionados. Ele permite uma abordagem flexível e eficiente no

tratamento de variáveis dependentes e independentes, especialmente quando se medições repetidas ao longo do tempo, como neste estudo (Hanley et al., 2003).

O grande diferencial do GEE está em sua habilidade de produzir estimativas consistentes mesmo diante de correlações desconhecidas ou pouco definidas em grupos de dados. Por meio do GEE, é possível avaliar tanto a variação de cada indivíduo ao longo do tempo como também a variação entre os indivíduos, fazendo uma abordagem tanto longitudinal como transversal do fenômeno estudado. Isto é particularmente útil na estimação de parâmetros populacionais, proporcionando resultados confiáveis mesmo sob complexas condições de amostragem (Hanley et al., 2003).

No contexto do presente estudo, foram utilizados três modelos para avaliação pelo GEE. O diferencial entre os três modelos foi a variável dependente utilizada, as quais foram respectivamente a contagem de eritrócitos (RBC), os valores de volume corpuscular médio (MCV) e o coeficiente de variação de volume das células vermelhas do sangue (RDW-CV). Estes três parâmetros do eritrograma são bons indicadores de anemia. A análise desses indicadores por GEE permite investigar como essas variáveis se comportam ao longo do tempo sob a influência de vários fatores preditores. As variáveis preditoras aqui utilizadas foram: tempo após a cirurgia, ferro sérico, hemoglobina, vitamina B9, vitamina B12, sexo e IMC. Todas estas variáveis constituem possíveis fatores preditores que podem impactar os valores de RBC, MCV e RDW. A inclusão destas variáveis, aqui consideradas como variáveis independentes, permite uma análise multivariada de suas relações com os valores de RBC, MCV e RDW.

Em relação aos parâmetros de estimação do modelo, a análise por GEE utilizou uma matriz não-estruturada de correlação de trabalho, o que permite que cada par de medidas tenha sua própria correlação, sem impor uma organização específica. Isso é particularmente útil na análise de dados longitudinais, onde as correlações podem variar de modo complexo ao longo do tempo. O estimador foi ajustado pela quantidade de parâmetros não redundantes, para assegurar uma modelagem precisa e adequada às características dos dados. O método *robust estimator* foi utilizado para estimar a matriz de covariância. O *robust estimator* é um método conhecido por ser capaz de fornecer estimativas estáveis e confiáveis mesmo no caso de haver violação das suposições de normalidade e

homogeneidade das variâncias. Esta característica é essencial em estudos que envolvem dados complexos e heterogêneos, o que garante maior robustez nas conclusões estatísticas.

A função de ligação utilizada nos modelos de GEE testados foi a "função identidade". Em análise de regressão, a função de ligação define a relação entre a variável dependente e os preditores. A função identidade é uma escolha comum quando a variável dependente, como aquelas utilizadas neste estudo – RBC, VCM e RDW – são variáveis contínuas e não têm restrições específicas, como ser limitada a valores positivos de variação, uma vez que esta função admite variações negativas. Essa função também permite que a resposta predita seja igual à combinação linear dos preditores, facilitando a interpretação dos coeficientes do modelo. Na prática, isso quer dizer que cada unidade de alteração em um preditor está associada a uma alteração direta e proporcional na variável dependente, simplificando a compreensão dos resultados e sua aplicação em contextos clínicos.

A estimação de parâmetros nos modelos testados por GEE foi feita utilizando o método de 'estimativa de máxima verossimilhança'. Este método é muito utilizado em estatística para a estimar parâmetros em modelos complexos. O método permite encontrar os valores dos parâmetros que maximizam a probabilidade (verossimilhança) dos dados observados nos modelos propostos. Essa abordagem assegura que os parâmetros estimados sejam os mais prováveis, dadas as observações realizadas. No contexto deste estudo, esse método facilita a identificação dos parâmetros que melhor explicam as relações entre RBC, VCM e RDW e as variáveis preditoras, fornecendo uma base sólida para inferências estatísticas.

O modelo GEE utilizado neste estudo adotou como momento de referência o quinto momento, escolhido com base na análise do gráfico da dinâmica do Índice de Massa Corporal (IMC). Esse momento foi selecionado por apresentar o menor IMC, conforme ajustado em uma linha de tendência do tipo *spline*. A interpolação *spline* é uma técnica que cria curvas suaves passando exatamente pelos pontos dados, permitindo uma visualização mais clara das tendências nos dados. A escolha desse ponto específico como referência é estratégica, pois permite destacar as variações significativas em relação ao momento em que o IMC foi mínimo. Para as demais variáveis, foi adotado um método de escolha da referência

descendente, garantindo que a análise fosse coerente e refletisse as tendências observadas nos dados de maneira precisa.

A análise de normalidade dos resíduos é essencial em qualquer modelo estatístico, pois investiga a adequação do modelo aos dados. Neste estudo, a normalidade dos resíduos foi avaliada com a utilização do teste Q-Q Plot (*Quantile-Quantile Plot*). O Q-Q Plot é uma poderosa ferramenta gráfica que compara a distribuição dos resíduos do modelo com uma distribuição normal teórica. Pontos que aparecem alinhados ao longo da linha referência no gráfico indicam que os resíduos seguem uma distribuição normal. Essa análise é crucial para a validação das suposições do modelo e garantia de que as inferências estatísticas estejam baseadas em premissas sólidas. A normalidade dos resíduos é essencial para a aplicação de testes de hipóteses e para assegurar a confiabilidade geral do modelo.

As comparações dos valores de estatística do modelo foram realizadas utilizando o teste do qui-quadrado de *Wald*. Este teste avalia a significância dos parâmetros estimados no modelo. Nesta análise, p -valores $< 0,001$ indicam associações altamente significantes, p -valores $< 0,05$ indicam associações significantes e $0,05 < p$ -valores $< 0,10$ foram considerados limítrofes, e o nível de confiança estimado para os parâmetros do modelo foi de 95%.

Resultados

A amostra usada na construção de cada um dos modelos a partir da técnica de análise estatística GEE sofreu ligeiras alterações em função da forma de eliminação *list wise*, na qual a ausência de informação da variável dependente ou covariáveis leva a eliminação do indivíduo, que passa a não fazer parte das análises. Três diferentes modelos foram testados. A diferença entre eles foi a variável dependente utilizada. Nos modelos 1, 2 e 3, essas variáveis foram, respectivamente, a contagem de células vermelhas do sangue (eritrócitos), o volume celular médio (VCM) e o coeficiente de variação do volume celular de eritrócitos (RDW). Em todos os modelos as variáveis independentes foram: momento, sexo, ferro sérico, ferritina, hemoglobina, vitamina B12, vitamina B9 e índice de massa corporal (IMC).

Em razão das variações supracitadas na amostra de indivíduos envolvidos em cada modelo, foi necessária a avaliação das características da amostra para cada modelo gerado. Como a variabilidade inicial nas características de base dos indivíduos estudados não compromete a análise pelo método de GEE, o uso deste método permite uma exploração mais ampla das relações entre as variáveis e pode aumentar a generalizabilidade dos resultados. A avaliação das características da amostra foi direcionada para os valores das variáveis estudados transversalmente, visando identificar variações absolutas nestes valores, o que reflete a importância da variável na análise longitudinal explorada pela técnica de GEE.

Com relação às variáveis categóricas, no modelo 1 tivemos 50 indivíduos, sendo 70,0% do gênero feminino e uma variação notável entre os momentos (**Tabela 1**). É importante ressaltar que não é estritamente necessário ter o mesmo número de observações em cada momento considerado pela análise por GEE. O GEE é projetado para lidar com dados que podem ter observações faltantes ou desequilíbrios no tamanho da amostra ao longo do tempo. Isso o torna útil em estudos longitudinais onde a perda de acompanhamento é comum.

No modelo 2 também tivemos 70% de indivíduos do gênero feminino e a mesma distribuição de indivíduos entre os momentos (**Tabela 1**), o que não significa que os modelos 1 e 2 envolveram necessariamente os mesmos indivíduos, em função da forma de eliminação *list wise* utilizada pelo GEE. Em função desta característica, a comparação entre modelos exige a discussão dos valores de verossimilhança alta em critérios como o *Quasi-likelihood under Independence Criterion* (QIC) do modelo de GEE, para avaliar a qualidade do ajuste do modelo. O QIC é um critério de seleção de modelo que equilibra a adequação do modelo com o número de parâmetros utilizados. Um menor valor de QIC indica um melhor ajuste do modelo.

No modelo 3 tivemos ligeira variação no total de indivíduos, que passa a 49, e no percentual de indivíduos do gênero feminino, que passa a 69,40%; contudo, a distribuição de frequência do n-amostral entre os momentos foi mantida (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Características de base das variáveis categóricas momento e sexo da amostra estudada

Modelo	Fator	Categoria	N	Porcentagem
1	Momento	0	5	10,00%
		1	1	2,00%
		2	10	20,00%
		3	11	22,00%
		4	17	34,00%
		5	6	12,00%
	Sexo	Total	50	100,00%
		F	35	70,00%
		M	15	30,00%
		Total	50	100,00%
2	Momento	0	5	10,00%
		1	1	2,00%
		2	10	20,00%
		3	11	22,00%
		4	17	34,00%
		5	6	12,00%
	Sexo	Total	50	100,00%
		F	35	70,00%
		M	15	30,00%
		Total	50	100,00%
3	Momento	0	5	10,20%
		1	1	2,00%
		2	10	20,40%
		3	11	22,40%
		4	16	32,70%
		5	6	12,20%
	Sexo	Total	49	100,00%
		F	34	69,40%
		M	15	30,60%
		Total	49	100,00%

Quanto às variáveis métricas (**Tabela 2**), no modelo 1 observamos que houve variações significativas nos valores de ferro sérico e ferritina entre os indivíduos, o que sugere mudanças substanciais nas reservas de ferro, bem como variações notáveis nos níveis de vitamina B9 e vitamina B12, além da já esperada variação do IMC.

No modelo 2 os valores de VCM apresentaram uma ampla faixa de variação, de 76,10 a 96,10, com uma média de 88,15 e um erro padrão de 4,75. O ferro sérico também variou consideravelmente, de 7,20 a 166,16. A ferritina mostra a maior

variação, de 7,46 a 795,60, com uma média de 206,31 e um erro padrão de 183,96. As outras variáveis, hemoglobina, vitamina B12, vitamina B9 e IMC, também apresentam variações relevantes, mas em menor magnitude em relação às variações dos valores de ferro sérico e ferritina.

No modelo 3 o RDW apresentou um intervalo de variação que vai de 12,40 a 18,50, com uma média de 14,34 e um erro padrão de 1,57, indicando uma ampla variação no coeficiente de variação das células vermelhas do sangue. O ferro sérico também apresentou uma grande variação, com valores de 7,20 a 166,16 e uma média de 79,01. Mas a maior variação foi apresentada pela ferritina, cujos valores oscilaram de 7,46 a 795,60, com uma média de 205,33. Os valores de vitamina B9 e vitamina B12 também apresentaram variações consideráveis. A variação nos valores de IMC, de 24,34 a 65,85, com uma média de 38,93, refletem variação importante nesta variável ao longo do tempo do estudo em resposta à intervenção cirúrgica feita.

Tabela 2 - Características de base das variáveis métricas da amostra estudada

Modelo	Tipo	Variáveis	N	Min	Max	Média	Erro Padrão
1	Dependente Covariável	Eritrócitos	50	3,6	5,9	4,57	0,52
		Ferro sérico	50	7,2	166,16	78,89	33,49
		Ferritina	50	7,46	795,6	206,31	183,96
		Hemoglobina	50	9,4	16,3	13,42	1,5
		Vitamina B12	50	117,3	1510	434,38	226,92
		Vitamina B9	50	2,25	20	9,65	4,82
		IMC	50	24,34	65,85	38,8	9,25
2	Dependente Covariável	VCM	50	76,1	96,1	88,15	4,75
		Ferro sérico	50	7,2	166,16	78,89	33,49
		Ferritina	50	7,46	795,6	206,31	183,96
		Hemoglobina	50	9,4	16,3	13,42	1,5
		Vitamina B12	50	117,3	1510	434,38	226,92
		Vitamina B9	50	2,25	20	9,65	4,82
		IMC	50	24,34	65,85	38,8	9,25
3	Dependente Covariável	RDW	49	12,4	18,5	14,34	1,57
		Ferro sérico	49	7,2	166,16	79,01	33,82
		Ferritina	49	7,46	795,6	205,33	185,73
		Hemoglobina	49	9,4	16,3	13,47	1,48
		Vitamina B12	49	117,3	1510	436,98	228,52
		Vitamina B9	49	2,25	20	9,53	4,8
		IMC	49	24,34	65,85	38,93	9,3

VCM: Volume Corpuscular Médio, IMC: Índice de Massa Corporal

A qualidade do ajuste dos modelos pode ser avaliada por meio de dois parâmetros (**Tabela 3**), a A) Verossimilhança Alta em Critério de Modelo de Independência (QIC) e a B) Verossimilhança Alta Corrigida em Critério de Modelo de Independência (QICc). O QIC é um critério de informação que avalia a qualidade do ajuste de um modelo, considerando a complexidade do modelo (número de parâmetros). Um menor valor de QIC indica um melhor ajuste. O QICc, por outro lado, é uma versão corrigida do QIC ajustado para o tamanho da amostra, o que o torna mais apropriado para amostras menores. A diferença entre QIC e QIC c é fundamental, enquanto o QIC pode ser mais adequado para amostras maiores, o QICC oferece uma avaliação mais precisa para amostras menores, corrigindo a tendência do QIC de favorecer modelos mais complexos em tais cenários.

Quanto melhor o ajuste do modelo estatístico, menor a chance de que o modelo não consiga capturar adequadamente a estrutura subjacente dos dados. A inadequabilidade do modelo pode se manifestar de várias formas, como a incapacidade de explicar a variabilidade nos dados, de prever com precisão os resultados, ou de representar as relações entre as variáveis. Um ajuste ruim pode ser devido a um modelo muito simples, que não captura a complexidade dos dados (subajuste) ou um modelo excessivamente complexo, que capta ruídos aleatórios ao invés de padrões verdadeiros (sobreajuste). Em ambos os casos, isso pode levar a conclusões imprecisas ou enganosas.

Tabela 3 - Qualidade do ajuste em cada modelo

Modelo	Qualidade do ajustamento^a	Valor
1	Verossimilhança alta em critério de modelo de independência (QIC) ^b	22,209
	Verossimilhança alta corrigida em critério de modelo de independência (QICC) ^b	30,178
2	Verossimilhança alta em critério de modelo de independência (QIC) ^b	1425,248
	Verossimilhança alta corrigida em critério de modelo de independência (QICC) ^b	1436,832
3	Verossimilhança alta em critério de modelo de independência (QIC) ^b	77,103
	Verossimilhança alta corrigida em critério de modelo de independência (QICC) ^b	85,245

a. Os critérios de informações estão no formulário menor é melhor.

b. Computado com o uso da função completa de quase-verossimilhança de log.

Testes de comparação pelo Chi-quadrado de Wald para busca de efeitos foram processados em todos os modelos e foi observada significância estatística em variáveis específicas nos três modelos (**Tabela 4**).

No modelo 1, as variáveis *momento* (p-valor 0,001), *hemoglobina* (p-valor < 0,001) e *IMC* (p-valor 0,028) mostraram efeitos significantes, sendo que as duas primeiras exibiram p-valores extremamente baixos, destacando sua influência significativa no modelo.

Similarmente, no modelo 2, a significância estatística é notada nas variáveis: *momento* (p-valor < 0,001), *vitamina B12* (p-valor < 0,001), *IMC* (p-valor = 0,019) e *sexo* (p-valor 0,011), sendo que as duas primeiras variáveis mostraram p-valores consideravelmente baixos, mesmo quando comparados com os valores de significância das duas últimas.

No modelo 3, *momento* (p-valor < 0,001), *hemoglobina* (p-valor < 0,001), *sexo* (p-valor 0,003) e *IMC* (p-valor 0,038) mostram efeitos significativos.

A análise estatística pelo teste de Qui-quadrado de Wald, usada nestas análises, é crucial para avaliar a hipótese nula. Valores elevados da estatística de Chi-quadrado de Wald em análises estatísticas indicam que as diferenças observadas nos dados são provavelmente reais e não devidas ao acaso. Em outras palavras, um valor elevado de Chi-quadrado de Wald sugere que a variável em questão tem um efeito significativo no modelo. Quanto maior o valor, mais forte é a evidência contra a hipótese nula. Assim, valores altos nesta estatística são indicativos de relações estatisticamente significativas nos dados analisados.

Tabela 4 - Testes de comparação pelo chi-quadrado de Wald para busca de efeitos do modelo

Modelo	Origem	Qui-quadrado de Wald	gl	Sig.
1	(Intercepto)	6,386	1	0,012
	Momento	19,793	5	0,001
	Sexo	0,001	1	0,979
	Ferro sérico	0,084	1	0,772
	Ferritina	0,215	1	0,643
	Hemoglobina	31,400	1	<0,001
	Vitamina B12	0,263	1	0,608
	Vitamina B9	0,067	1	0,796
	IMC	4,831	1	0,028

2	(Intercepto)	215,582	1	<0,001
	Momento	27,210	5	<0,001
	Ferro sérico	1,168	1	0,28
	Ferritina	1,921	1	0,166
	Hemoglobina	0,535	1	0,464
	Vitamina B12	31,425	1	<0,001
	Vitamina B9	0,517	1	0,472
	IMC	5,517	1	0,019
	Sexo	6,450	1	0,011
3	(Intercepto)	133,831	1	<0,001
	Momento	165,875	5	<0,001
	Ferro sérico	1,089	1	0,297
	Ferritina	0,026	1	0,872
	Hemoglobina	14,391	1	<0,001
	Vitamina B12	1,156	1	0,282
	Vitamina B9	0,44	1	0,507
	IMC	4,313	1	0,038
	Sexo	8,848	1	0,003

IMC: Índice de Massa Corporal

A análise da **Tabela 5** revela que algumas variáveis apresentaram p-valores significativos, ou seja, abaixo de 0,05, indicando uma associação estatisticamente relevante com a variável dependente no modelo de GEE testado.

No modelo 1, a variável *hemoglobina* mostrou um p-valor significativo (<0,001), com um coeficiente B de 0,223, e o *momento 1* apresentou p-valor < 0,001 e coeficiente B de 0,445.

No modelo 2, as variáveis *momento 2* (p-valor = 0,002; B = 8,220), *vitamina B12* (p-valor < 0,001; B = 0,005), *IMC* (p-valor = 0,019; B = -0,193) e *sexo feminino* (p-valor = 0,011; B = 2,735) tiveram p-valores significativos. É importante aqui ressaltar que a interpretação do modelo não pode ser feita de modo dissociado dos valores de QICc (do inglês *Quasi-likelihood under Independence model Criterion corrected*) deste modelo. O QICc é uma variação do critério de informação de Akaike (AIC), especificamente adaptado para uso com o GEE, e avalia o ajuste do modelo aos dados.

No modelo 3, *momento 1* (p-valor < 0,001; B = 2,985), *momento 3* (p-valor = 0,059; B = 0,969), *hemoglobina* (p-valor < 0,001; B = -0,584), *IMC* (p-valor = 0,038; B = 0,058) e *sexo feminino* (p-valor = 0,003; B = -0,736) mostraram significância,

sendo que apenas na variável *momento 3* a significância foi limítrofe ($0,05 < p\text{-valor} < 0,10$).

Tabela 5 - Estimativas de parâmetro de cada modelo pelo teste do Qui-Quadrado de Wald

#	Parâmetro	B	Erro Padrão	95% IC de Wald		Teste de hipótese		
				Inf	Sup	Qui-quadrado de Wald	gl	Sig.
1	(Intercepto)	0,921	0,4264	0,085	1,756	4,661	1	0,031
	Momento 0	0,106	0,1584	-0,204	0,416	0,448	1	0,503
	Momento 1	0,445	0,1206	0,209	0,682	13,611	1	<0,001
	Momento 2	0,036	0,1316	-0,222	0,294	0,074	1	0,786
	Momento 3	0,13	0,132	-0,129	0,388	0,965	1	0,326
	Momento 4	0,021	0,1435	-0,261	0,302	0,021	1	0,886
	Momento 5	0 ^a						
	Sexo F	-0,002	0,0945	-0,188	0,183	0,001	1	0,979
	Sexo M	0 ^a						
	Ferro sérico	0	0,0013	-0,003	0,002	0,084	1	0,772
	Ferritina	0	0,0003	-0,001	0	0,215	1	0,643
	Hemoglobina	0,223	0,0397	0,145	0,3	31,400	1	<0,001
	Vitamina B12	<0,0001	0,0002	0	0	0,263	1	0,608
	Vitamina B9	0,002	0,0095	-0,016	0,021	0,067	1	0,796
	IMC	0,018	0,0081	0,002	0,034	4,831	1	0,028
2	(Intercepto)	97,111	64,710	84,428	109,793	225,214	1	<0,001
	Momento 0	2,032	28,672	-3,587	7,652	0,502	1	0,478
	Momento 1	1,385	30,655	-4,623	7,393	0,204	1	0,651
	Momento 2	8,220	26,461	3,033	13,406	9,649	1	0,002
	Momento 3	-1,742	22,376	-6,127	2,644	0,606	1	0,436
	Momento 4	-2,142	24,346	-6,914	2,630	0,774	1	0,379
	Momento 5	0 ^a						
	Ferro sérico	0,013	0,0119	-0,01	0,036	1,168	1	0,28
	Ferritina	-0,004	0,0028	-0,009	0,002	1,921	1	0,166
	Hemoglobina	-0,373	0,5104	-1,374	0,627	0,535	1	0,464
	Vitamina B12	0,005	0,0008	0,003	0,006	31,425	1	<0,001
	Vitamina B9	-0,043	0,0592	-0,158	0,073	0,517	1	0,472
	IMC	-0,193	0,0823	-0,355	-0,032	5,517	1	0,019
	Sexo F	2,735	10,770	0,624	4,846	6,450	1	0,011
	Sexo M	0 ^a						
3	(Intercepto)	20,910	20,192	16,952	24,867	107,235	1	<0,001
	Momento 0	0,347	0,5927	-0,815	1,508	0,342	1	0,559
	Momento 1	2,985	0,363	2,274	3,697	67,649	1	<0,001

Momento 2	0,502	0,6482	-0,769	1,772	0,599	1	0,439
Momento 3	0,969	0,5135	-0,037	1,975	3,562	1	0,059
Momento 4	0,095	0,4388	-0,765	0,955	0,047	1	0,828
Momento 5	0 ^a						
Ferro sérico	-0,004	0,0041	-0,012	0,004	1,089	1	0,297
Ferritina	0	0,0008	-0,001	0,002	0,026	1	0,872
Hemoglobina	-0,584	0,1539	-0,886	-0,282	14,391	1	<0,001
Vitamina B12	-0,001	0,0006	-0,002	0,001	1,156	1	0,282
Vitamina B9	-0,027	0,0411	-0,108	0,053	0,44	1	0,507
IMC	0,058	0,0281	0,003	0,113	4,313	1	0,038
Sexo F	-0,736	0,2475	-1,221	-0,251	8,848	1	0,003
Sexo M	0 ^a						

^aConsiderado 0 por ser redundante.

O coeficiente B em um modelo estatístico, como o GEE, representa a mudança estimada na variável dependente para cada unidade de mudança na variável independente, mantendo as outras variáveis constantes. A magnitude de B indica a força da associação: um valor maior (em termos absolutos) significa uma associação mais forte. O sinal do coeficiente (positivo ou negativo) indica a direção da relação. Um coeficiente positivo sugere que, à medida que a variável independente aumenta, a variável dependente também aumenta. Já um coeficiente negativo indica que, quando a variável independente aumenta, a variável dependente tende a diminuir.

Discussão

Através do uso de equações de estimativas generalizadas (GEE, do inglês *generalized estimating equations*), o presente estudo avaliou os níveis das variáveis dependentes *contagem de células vermelhas do sangue (RBC)*, *volume corpuscular médio (VCM)* e *coeficiente de variação do volume das células vermelhas do sangue (RDW)*, do inglês *Red-Cell Distribution Width*, em pacientes que se submeteram à cirurgia bariátrica (BGYR) e sua relação com *tempo após a cirurgia*, *ferro sérico*, *hemoglobina*, *vitamina B9*, *vitamina B12*, *sexo* e *índice de massa corporal (IMC)*, como variáveis independentes.

A análise do modelo 1, que tem *RBC* como variável dependente, revelou tendência à diminuição de *RBC* com a diminuição do teor de *hemoglobina* dos eritrócitos. O *momento 1*, ou seja, 30 dias após a cirurgia foi o momento mais marcante para caracterização desta tendência. Apesar da cirurgia levar a restrição

da absorção de ferro (Parrott et al., 2017), foi a diminuição dos níveis de *hemoglobina* o fator limitante para determinar a tendência na queda da contagem de células vermelhas após a cirurgia.

Isso é relevante e pode significar que naquele momento a restrição na oferta de aminoácidos essenciais para a síntese de *hemoglobina* foi mais impactante na diminuição da contagem de eritrócitos que os níveis de *ferro sérico*.

Esta ideia da tendência à anemia como resultado da deficiência de aminoácidos essenciais ganha força diante da fragilidade da associação da contagem de eritrócitos com o IMC, uma vez que o valor do coeficiente B de Wald foi muito pequeno ($B = 0.018$). Mas, de todo jeito, a associação desta restrição hematológica com os menores valores de *IMC* deve estar indicando um dualismo que a redução no *IMC* deve representar. De um lado, a redução no *IMC* é um propósito da cirurgia, mas de modo antagônico uma redução muito intensa do *IMC* está sinalizando a existência de uma maior tendência à desnutrição, particularmente de aminoácidos essenciais para a síntese proteica. Esta situação mostra que uma atenção especial à nutrição proteica deve ser dada especialmente nos indivíduos que tiveram maior queda no *IMC* cerca de 30 dias após a cirurgia.

A análise do segundo modelo, que tem *VCM* como variável dependente, revelou uma tendência à elevação nos valores de *VCM* com a elevação nos níveis de *vitamina B12*, por causa do sinal positivo do coeficiente B de Wald ($B = 0.005$), cerca de 3 meses após a cirurgia. Isto parece não fazer maior sentido, porque na anemia por deficiência de vitamina B12 normalmente há uma elevação do *VCM* (Moore & Adil, 2022). Entretanto, a influência da vitamina B12 sobre o *VCM* neste modelo mostrou ser muito pequena, em função da baixíssima magnitude do valor obtido para o coeficiente B de Wald ($B = 0.005$). Além disso, o ajuste obtido neste modelo apresentou uma qualidade bem menor que aquela apresentada pelos outros modelos, em função do elevado valor obtido para o parâmetro QICc (do inglês *Quasi-likelihood under Independence model Criterion corrected*) ($QICc = 1436,832$). É importante destacar que, se real, este efeito da vitamina B12 sobre o *VCM* teria outras implicações além daquela trivialmente associada ao papel dessa vitamina neste contexto.

É importante destacar que neste segundo modelo, a análise mostrou que a elevação de *VCM* foi também associada à diminuição do *IMC* (coeficiente B de

Wald de -0,193), certamente como um reflexo do que a perda de peso representa, de um lado sendo um produto desejável da intervenção cirúrgica e, de outro lado, sendo um indicador de tendência à ocorrência de deficiências nutricionais seletivas.

Isto é relevante não apenas no contexto da anemia, mas também em outros contextos de saúde, uma vez que uma deficiência de vitamina B12, particularmente, prejudica também a saúde vascular e mental (Al Mansoori et al., 2021).

Esta questão é relevante em termos de prática clínica, indicando a necessidade de se salvaguardar que os pacientes submetidos à cirurgia de DGYR estejam fazendo devidamente a suplementação nutricional de vitamina B12. É importante destacar que nesta população, idealmente, a suplementação desta vitamina deve ser feita periodicamente através de injeções intramusculares, uma vez que o DGYR diminui não apenas a área intestinal envolvida na absorção da vitamina, mas também a produção do chamado fator intrínseco, proteína produzida nas células parietais do estômago e envolvida na dinâmica de absorção da vitamina B12 (Al Mansoori et al., 2021).

Outro aspecto que merece destaque na análise do segundo modelo é a influência exercida pelo sexo feminino sobre os valores de VCM. O valor positivo do coeficiente B de Wald neste modelo (2,735), significa que as mulheres contribuíram para a elevação dos valores de VCM. Isso deve refletir uma maior vulnerabilidade do sexo feminino aos fatores determinantes de elevação no VCM, como as deficiências nutricionais de vitamina B9 e vitamina B12, embora a influência da deficiência destas vitaminas não tenha sido vinculada a elevação de VCM neste modelo. A influência do sexo sobre os níveis daquelas vitaminas é, entretanto, uma questão controversa e tem relação com particularidades das populações estudadas, como os hábitos alimentares prevalentes, com alguns estudos reportando tendência a deficiência de vitamina B12, por exemplo, em populações masculinas (Margalit et al., 2018), e outros em populações femininas (Basalamah et al., 2023).

A análise do terceiro modelo, que tem o *RDW* como variável dependente, mostrou a existência de associação do aumento desta variável com a diminuição dos níveis de *hemoglobina* (coeficiente B de Wald de -0,584) e não de *ferro sérico*. A elevação de RDW foi significativamente pronunciada em torno de um (coeficiente B de Wald de 2,985) e de 6 meses (coeficiente B de Wald de 0,969) após a cirurgia.

Além disso, a análise do modelo revelou que o *sexo feminino* contribuiu para diminuição dos valores de *RDW* (coeficiente B de Wald de -0,736). Isto pode significar um maior comprometimento das mulheres com a alimentação e a suplementação nutricional, particularmente de ferro e proteínas, após a cirurgia.

Apesar do pequeno tamanho da amostra, o que representa uma fragilidade do estudo, o uso de GEE como método de análise, o que constitui um aspecto forte do estudo, permitiu a obtenção de inferências robustas que podem servir de orientação na prática clínica de profissionais da área de nutrição na atenção ao paciente submetido a cirurgia bariátrica.

Em suma, cabe destacar que uma elevação nos valores de *RDW* em função de diminuição do teor de *hemoglobina* é condizente com a diminuição nos valores de *RBC* em função da diminuição de *hemoglobina* observada no primeiro modelo testado. Isso faz sentido, porque a tendência à microcitose em função da diminuição do teor de *hemoglobina* eleva a variação do volume de eritrócitos e consequentemente os valores de *RDW* (Batista-da-Silva et al., 2023; Knychala et al., 2021).

Conclusão

A ocorrência de tendência à anemia após a cirurgia bariátrica não pôde ser explicada com base na disponibilidade de ferro circulante, mas sim pela diminuição dos níveis de hemoglobina nos eritrócitos. Esses resultados sugerem que a tendência à anemia esteja ocorrendo por deficiência de aminoácidos essenciais, o que seria a causa da tendência à diminuição de hemoglobina, uma vez que os níveis de ferro circulante não afetaram a contagem de células vermelhas e nem o coeficiente de variação de volume destas células.

Referências

Al Mansoori, A., Shakoar, H., Ali, H. I., Feehan, J., Al Dhaheri, A. S., Cheikh Ismail, L., . . . Stojanovska, L. (2021). The Effects of Bariatric Surgery on Vitamin B Status and Mental Health. *Nutrients*, 13(4).
<https://doi.org/10.3390/nu13041383>

- Basalamah, M. A., Ibrahim, M. O., Qutob, M. S., Jazar, A. S., Bakr, E. H., Alazzeah, A. Y., . . . Azzeh, F. S. (2023). Vitamin B12 status among asymptomatic young adult females and its association with some anthropometric and biochemical parameters: A cross-sectional study from Makkah (cobalamin deficiency in young adult females). *Medicine (Baltimore)*, 102(44), e35838. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035838>
- Batista-da-Silva, B., da Silva Garrote-Filho, M., Santos, H. O., Knychala, M. A., Luz, S. Y., Marques Rodrigues, M. O., . . . Penha-Silva, N. (2023). Decreased plasma iron levels in women with hyperglycemia are associated with inflammatory status and involve increased HbA1c, osmotic stability, and volume variability of red blood cells. *Clin Nutr ESPEN*, 55, 221-229. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.03.015>
- Buchwald, H., & Buchwald, J. N. (2019). Metabolic (Bariatric and Nonbariatric) Surgery for Type 2 Diabetes: A Personal Perspective Review. *Diabetes Care*, 42(2), 331-340. <https://doi.org/10.2337/dc17-2654>
- Buchwald, H., Estok, R., Fahrenbach, K., Banel, D., Jensen, M. D., Pories, W. J., . . . Sledge, I. (2009). Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*, 122(3), 248-256 e245. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.041>
- Enani, G., Bilgic, E., Lebedeva, E., Delisle, M., Vergis, A., & Hardy, K. (2020). The incidence of iron deficiency anemia post-Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a systematic review. *Surg Endosc*, 34(7), 3002-3010. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07092-3>
- Hanley, J. A., Negassa, A., Edwardes, M. D., & Forrester, J. E. (2003). Statistical analysis of correlated data using generalized estimating equations: an orientation. *Am J Epidemiol*, 157(4), 364-375. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf215>
- Hua, Y., Lou, Y. X., Li, C., Sun, J. Y., Sun, W., & Kong, X. Q. (2022). Clinical outcomes of bariatric surgery - Updated evidence. *Obes Res Clin Pract*, 16(1), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2021.11.004>
- Kadouh, H., Chedid, V., Halawi, H., Burton, D. D., Clark, M. M., Khemani, D., . . . Camilleri, M. (2020). GLP-1 Analog Modulates Appetite, Taste Preference, Gut Hormones, and Regional Body Fat Stores in Adults with Obesity. *J Clin*

- Endocrinol Metab*, 105(5), 1552-1563.
<https://doi.org/10.1210/clinem/dgz140>
- Knychala, M. A., Garrote-Filho, M. D. S., Batista da Silva, B., Neves de Oliveira, S., Yasminy Luz, S., Marques Rodrigues, M. O., & Penha-Silva, N. (2021). Red cell distribution width and erythrocyte osmotic stability in type 2 diabetes mellitus. *J Cell Mol Med*, 25(5), 2505-2516.
<https://doi.org/10.1111/jcmm.16184>
- Margalit, I., Cohen, E., Goldberg, E., & Krause, I. (2018). Vitamin B12 Deficiency and the Role of Gender: A Cross-Sectional Study of a Large Cohort. *Ann Nutr Metab*, 72(4), 265-271. <https://doi.org/10.1159/000488326>
- Moore, C. A., & Adil, A. (2022, 2022 Jul 11). *Macrocytic Anemia*. StatPearls Publishing. Retrieved 2024 Jan 3 from
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459295/>
- O'Kane, M., Parretti, H. M., Pinkney, J., Welbourn, R., Hughes, C. A., Mok, J., . . . Barth, J. H. (2020). British Obesity and Metabolic Surgery Society Guidelines on perioperative and postoperative biochemical monitoring and micronutrient replacement for patients undergoing bariatric surgery-2020 update. *Obes Rev*, 21(11), e13087. <https://doi.org/10.1111/obr.13087>
- Parrott, J., Frank, L., Rabena, R., Craggs-Dino, L., Isom, K. A., & Greiman, L. (2017). American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. *Surg Obes Relat Dis*, 13(5), 727-741.
<https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.12.018>
- Purnell, J. Q. (2018). Definitions, classification, and epidemiology of obesity. In A. B. Feingold KR, Blackman MR, et al., editors. (Ed.), *Endotext*. MDText.com, Inc. www.endotext.org
- Sandvik, J., Bjerkan, K. K., Graeslie, H., Hoff, D. A. L., Johnsen, G., Klockner, C., . . . Kulseng, B. E. (2021). Iron Deficiency and Anemia 10 Years After Roux-en-Y Gastric Bypass for Severe Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12, 679066. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.679066>
- Saúde, M. d. (2007). *PORTARIA Nº 492, DE 31 DE AGOSTO DE 2007*. Brasil
 Retrieved from

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2007/prt0492_31_08_2007_rep_comp.html

Sherf Dagan, S., Goldenshluger, A., Globus, I., Schweiger, C., Kessler, Y., Kowen Sandbank, G., . . . Sinai, T. (2017). Nutritional Recommendations for Adult Bariatric Surgery Patients: Clinical Practice. *Adv Nutr*, 8(2), 382-394.

<https://doi.org/10.3945/an.116.014258>

Trapp, S., & Brierley, D. I. (2022). Brain GLP-1 and the regulation of food intake: GLP-1 action in the brain and its implications for GLP-1 receptor agonists in obesity treatment. *Br J Pharmacol*, 179(4), 557-570.

<https://doi.org/10.1111/bph.15638>

WHO. (2011). World Health Organization Obesity and Overweight. In.

Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Jr., Drazner, M. H., . . . American Heart Association Task Force on Practice, G. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 62(16), e147-239.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019>